

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 06-206818

(43)Date of publication of application : 26.07.1994

(51)Int.Cl.

A61K 31/425

A61K 31/195

A61K 31/34

A61K 31/38

A61K 31/415

// C07D233/64

C07D277/22

C07D307/54

C07D333/24

(21)Application number : 05-152485

(71)Applicant : CASSELLA AG

(22)Date of filing : 23.06.1993

(72)Inventor : SCHOENAFINGER KARL
SCHINDLER URSULA
SCHRAVEN ECKHARD

(30)Priority

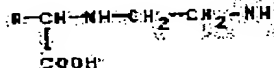
Priority number : 92 4222980 Priority date : 13.07.1992 Priority country : DE

(54) METHOD FOR USING 2-(N-(2-AMINOETHYL)AMINO)ACETIC ACID DERIVATIVE

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide a 2-(N-(2-aminoethyl)amino)acetic acid deriv. useful for proofing and preventing the disorder or disease induced by non-enzymatic glycosylation.

CONSTITUTION: This pharmaceutical prepn. contains the compd. of the formula (R is phenyl, thienyl, furyl, pyridyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl and these groups may be substd. by a halogen, alkyl, alkoxy, dialkylaminoalkoxy, alkoxyalkoxy and/or a plural number of times) and its pharmacologically permissible acid added salts; for example, 2-(N-(2-aminoethyl)amino)-2-(2-thienyl)acetic acid-dihydrichloride as pharmaceutically effective substances. The compd. is suitable for proofing or preventing the osteoarthritis, apoplectic stroke, high blood pressure, peripheral vascular disease, ankylosis, diabetes terminal stage disorder and changes relating to aging (e.g.; learning and memory disorder, dementia).



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

20.06.2000

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the
examiner's decision of rejection or application converted
registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of
rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of
rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

* NOTICES *

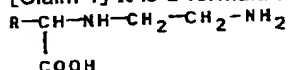
Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] It is a formula I as pharmacology-effective material. [Formula 1]



(— as for the inside R of a formula, phenyl, thienyl, a furil, pyridyl, pyrrolyl, imidazolyl or a thiazolyl; halogen, alkyl, and alkoxy ** dialkylamino alkoxy ** ARUKOKISHIARUKOKISHI show 1— or the phenyl replaced several times, thienyl, a furil, pyridyl, pyrrolyl, imidazolyl, or thiazolyl.) — the method of using a 2-(N- (2- aminoethyl) amino)-acetic-acid derivative and its acid addition salt appropriate in pharmacology.

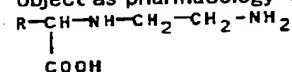
[Claim 2] R Phenyl, thienyl, a furil, pyridyl, pyrrolyl, imidazolyl, Thiazolyl; A halogen, alkyl (C1-C4), alkoxy (C1-C4) ** JI (C1-C4) - Alkylamino-(C1-C4) alkoxy ** (C1-C4) It is 1 by alkoxy-(C1-C4) ARUKOKISHI. - Or phenyl replaced several times, 2 according to claim 1 which shows thienyl, a furil, pyridyl, pyrrolyl, imidazolyl, or thiazolyl -(N- (2- aminoethyl) amino)- Operation of an acetic-acid derivative.

[Claim 3] How to use pharmacology-effective material according to claim 1 for prevention of a failure or an illness caused by non-enzyme nature glycosylation, or reduction.

[Claim 4] Operation according to claim 1 for prevention of a diabetes-mellitus terminal failure, or prevention.

[Claim 5] Operation according to claim 1 for prevention of change related to age, or prevention.

[Claim 6] It is a formula I as pharmacological effective material for manufacturing a pharmacological preparation object as pharmacology-effective material. [Formula 2]



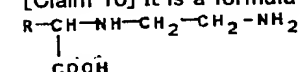
(— as for the inside R of a formula, phenyl, thienyl, a furil, pyridyl, pyrrolyl, imidazolyl or a thiazolyl; halogen, alkyl, and alkoxy ** dialkylamino alkoxy ** ARUKOKISHIARUKOKISHI show 1— or the phenyl replaced several times, thienyl, a furil, pyridyl, pyrrolyl, imidazolyl, or thiazolyl.) — the method of using a 2-(N- (2- aminoethyl) amino)-acetic-acid derivative and its acid addition salt appropriate in pharmacology, or several sorts of such compounds.

[Claim 7] R Phenyl, thienyl, a furil, pyridyl, pyrrolyl, an imidazolyl thiazolyl; halogen, (C1-C4) Alkyl, alkoxy (C1-C4) ** JI (C1-C4) - Alkylamino-(C1-C4) alkoxy ** (C1-C4) It is 1 by alkoxy-(C1-C4) ARUKOKISHI. - Or operation according to claim 6 which shows phenyl replaced several times, thienyl, a furil, pyridyl, pyrrolyl, imidazolyl, or thiazolyl.

[Claim 8] R is 2. - Thienyl - Shown operation according to claim 6 or 7.

[Claim 9] How to use pharmacology-effective material according to claim 6 for prevention of a failure or an illness caused by non-enzyme nature glycosylation, or reduction.

[Claim 10] It is a formula I as effective material. [Formula 3]



the inside R of a formula — phenyl, thienyl, a furil, pyridyl, pyrrolyl, imidazolyl, or a thiazolyl; halogen — alkyl and alkoxy ** dialkylamino alkoxy ** ARUKOKISHIARUKOKISHI — 1— Or the phenyl replaced several times, thienyl, a furil, pyridyl, pyrrolyl, imidazolyl, or thiazolyl is shown. support - appropriate to a 2-(N- (2- aminoethyl) amino)-acetic-acid derivative and its acid addition salt appropriate in pharmacology, several sorts of such compounds, or effective material and a pharmaceutical-sciences target And (or) pharmacological preparation object which contains other pharmacology-effective material 1 or several sorts by the quality of an additive, and the case.

[Claim 11] R Phenyl, thienyl, a furil, pyridyl, pyrrolyl, imidazolyl, Thiazolyl, halogen, and alkyl (C1-C4) (C1-C4) alkoxy ** JI (C1-C4) - Alkylamino-(C1-C4) alkoxy ** (C1-C4) It is 1 by alkoxy-(C1-C4) alkoxy-(C1-C4) ARUKOKISHI. - Or a pharmacological preparation object according to claim 10 in which phenyl replaced several times, thienyl, a furil, pyridyl, pyrrolyl, imidazolyl, or thiazolyl is shown.

[Translation done.]

* NOTICES *

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

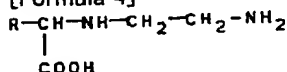
DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial Application] This invention is Formula I as pharmacology-effective material. [0002]

[Formula 4]



[0003] the inside R of a formula — phenyl, thienyl, a furil, pyridyl, pyrrolyl, imidazolyl or a thiazolyl; halogen, alkyl, and alkoxy ** dialkylamino alkoxy ** ARUKOKISHIARUKOKISHI 1- Or the phenyl replaced several times, thienyl, a furil, pyridyl, pyrrolyl, imidazolyl, or thiazolyl is shown. 2 -(N- (2- aminoethyl) amino)- It is related with the method of using an acetic-acid derivative and especially its acid addition salt appropriate in pharmacology for prevention of the failure or illness caused by non-enzyme nature glycosylation, and prevention.

[0004] This invention relates to using the compound and its acid addition salt appropriate in pharmacology of Formula I for manufacture of a pharmacological preparation object as pharmacology-effective material. this invention relates also to the pharmacological preparation object which contains the compound 1 of Formula I or several sorts and (or) the acid addition salt 1 appropriate in pharmacology of those, or several sorts as effective material.

[0005]

[Description of the Prior Art] Some of compounds of Formula I are 2 [effective in a heart blood vessel]. - Imidazo RINIRU - Acetic acid - It is already well-known as intermediate field for manufacture of a derivative (35 (I), 1 (1985), table 1 and Arzneimittel-Forsch./Drug Res. public presentation [German patent] No. 3329028 specification, and example 1b, 2B, 4b, 9 - 20 reference).

[0006]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] The technical problem of this invention is to find out the compound which prevents and prevents the failure or illness caused by non-enzyme nature glycosylation.

[0007]

[Means for Solving the Problem] This technical problem is solved by that a compound of Formula I and its acid addition salt itself appropriate in pharmacology are effective in pharmacology.

[0008] phenyl - which the above-mentioned inside R of formula I means, thienyl -, furil -, pyridyl -, pyrrolyl -, and imidazolyl - or thiazolyl residue — a halogen, alkyl, and alkoxy ** dialkylamino alkoxy **** (or)

ARUKOKISHIARUKOKISHI — 1- Or it may be replaced several times. A phenyl group is 1- and 2 preferably in that case. - Or it may be replaced 3 times. When replaced, other residue which R means is preferably replaced by 1 time especially alkyl, or ARUKOKISHI. in the case of several times substitute, a substituent is the same — or you may differ.

[0009] Especially a halogen means Fluor, Krol, bromine, and iodine, among those Fluor and its Krol are desirable. Alkyl - And an alkoxy group may become together with other substituents, and may have the shape of the shape of a straight chain, and branching.

[0010] Alkyl is desirable as alkyl (C1-C4). Alkoxy ** is carried out and ARUKOKISHI (C1-C4) is desirable.

Dialkylamino alkoxy ** is carried out and JI (C1-C4) alkylamino-(C1-C4) ARUKOKISHI is desirable. alkoxy - Alkoxy - ***** — alkoxy (C1-C4)-(C1-C4) ARUKOKISHI is desirable.

[0011] A thienyl group which R means is 2. - A thienyl group is desirable. A pyridyl radical which R means is 3. - It is desirable that it is a pyridyl radical. A furil radical which R means is 2. - It is desirable that it is a furil radical. A pyrrolyl radical which R means is 2. - It is desirable that it is a pyrrolyl radical. An imidazolyl radical which R means is 5. - An imidazolyl radical is desirable. A thiazolyl radical which R means is 4. - A thiazolyl radical is desirable.

[0012] A degree passes, it comes out and the desirable residue R in Formula I is a certain :phenyl and 4. -

Methoxyphenyl, 4 - The Fluor phenyl, 4 - 3 KURORU phenyl, 4 - Dimethoxy phenyl, 3, 4, 5 - Trimethoxyphenyl, 4 - (diethylamino - ethoxy)- Phenyl, 4 - (methoxy - ethoxy)- Phenyl, 3 - Pyridyl, 2 - A furil, 1 - Methyl - Imidazole -5 - IRU, thiazole -4-IRU, 2 - Methyl - Chain -5 - IRU, 1 - Methyl - Pyrrole -2 - IRU. 2-thienyl is desirable especially for R.

[0013] :2-(N- (2- aminoethyl) amino)-2 [desirable although the following use it within the limits of this invention among compounds of Formula I] -(4 -(2- diethylaminoethoxy)- phenyl)- Acetic acid - Dihydrochloride, 2-(N- (2- aminoethyl) amino)-2 -(4- Fluor phenyl)- Acetic acid - Dihydrochloride, 2-(N- (2- aminoethyl) amino)-2 -(4- methoxyphenyl)- Acetic acid - Dihydrochloride, 2-(N- (2- aminoethyl) amino)-2 -(3, 4, 5 - trimethoxyphenyl)- Acetic

acid - Dihydrochloride, 2-(N- (2- aminoethyl) amino)-2 -(3- pyridyl)- Acetic acid - Trihydro chloride, 2-(N- (2- aminoethyl) amino)-2 -(4- KURORU phenyl)- Acetic acid - Dihydrochloride, 2-(N- (2- aminoethyl) amino)-2 -(2- furil)- Acetic acid - Dihydrochloride, 2-(N- (2- aminoethyl) amino)-2 -(1-methyl-imidazole-5- IRU)- Acetic acid - Trihydro chloride, 2-(N- (2- aminoethyl) amino)-2 -(4- thiazolyl)- Acetic acid - Dihydrochloride, 2-(N- (2- aminoethyl) amino)-2 -(2-methyl-chain-5- IRU)- Acetic acid - Dihydrochloride, 2-(N- (2- aminoethyl) amino)-2 -(1-methyl-pyrrole-2- IRU)- Acetic acid - Dihydrochloride, 2-(N- (2- aminoethyl) amino)-2 -(4- (2- methoxyethoxy) phenyl)- Acetic acid - Dihydrochloride, 2-(N- (2- aminoethyl) amino)-2 -(3 4 - dimethoxy - phenyl)- Acetic acid - Dihydrochloride, 2-(N- (2- aminoethyl) amino)-2 -(phenyl)- Acetic acid - Dihydrochloride.

[0014] Within the limits of this invention, it is a compound 2 - (N-(2- aminoethyl)-2-(2- thienyl)-acetic-acid - dihydrochloride is desirable although it is used especially.) Into a molecule, since a compound of Formula I contains one acid carboxyl group and two basic groups, this is a zwitter-ion compound and can form inner salt. However, a compound of Formula I can also form other inorganic and organic acids, and salts.

[0015] A suitable acid is a hydrogen chloride, a hydrogen bromide, a naphthalene disulfon acid especially a naphthalene disulfon acid (1.5), a phosphoric acid, a nitric acid, a sulfuric acid, oxalic acid, a lactic acid, a tartaric acid, an acetic acid, a salicylic acid, a benzoic acid, a formic acid, a propionic acid, pivalate, a diethyl acetic acid, a malonic acid, a succinic acid, a pimelic acid, boletic acid, a phosphoric acid, sulfamic acid, a phenyl propionic acid, a gluconic acid, an ascorbic acid, a citric acid, and an adipic acid. With a conventional method, in a solvent which is preferably suitable, or a diluent, an acid addition salt can mix a component and can manufacture it.

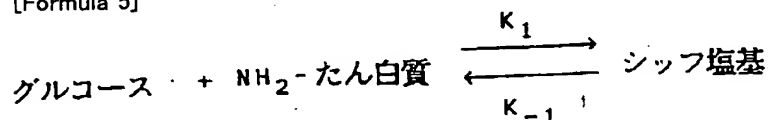
[0016] this invention person found out that a compound of Formula I and its acid addition salt itself appropriate in pharmacology were effective in a surprising thing in pharmacology. this — non-enzyme nature glycosylation — inhibition — or — it can decrease — for example, control — or it can influence good at least.

[0017] Non-enzyme nature glycosylation is a series of biological operations, for example, proteinic inactivation, inhibition of association of an adjusted molecule, prehension of fusibility protein by glucosylated extracellular protein, reduction of protein decomposition, and Abnormalities DNA. — It is the cause of a bridging of fractionation, a possible immunogen operation, histotoxic, and glycosylation protein. As for a majority of biological effectiveness influenced by non-enzyme nature glycosylation, the pathogen relevance of non-enzyme nature glycosylation is accepted.

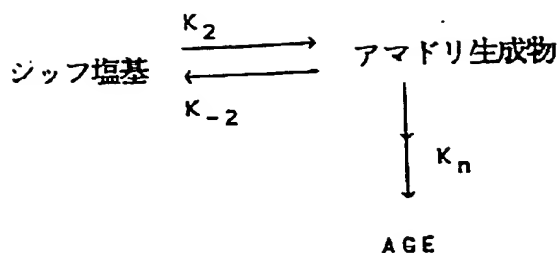
[0018] Pathogenic change in which it is caused by non-enzyme nature glycosylation and deals is osteoarthritis, an apoplectic fit, hypertension, a peripheral vascular disease, and ankylosis of the joint. However, nonionic glycosylation causes change again because of that of a bridging of glycosylation protein, for example related to a diabetes-mellitus terminal failure and age.

[0019] A bridging of longevity protein, for example, a collagen, a crystallin ** elastin, and myelin increases with an increment in a year for Homo sapiens and an animal. An example of a bridging of a collagen shows that an increment related to [in / a "bridging"] age is promoted clearly at a diabetic clinical picture, and can do things. Observation of ** draws the following assumption. Namely, a collagen and other extra-cellular matrices — A configuration that a bridging of **, such as protein, was increased causes generating of a physical change of a film between aging, and chronic complication in the case of diabetes mellitus. Change related to this membranous age is learned by central nervous system. — And it is the cause of a memory disorder and a psychoactive decline is drawn. Study — It reaches, especially a memory disorder is the Alzheimer disease, and, moreover, it is ** again. — It is found out by **** dementia and "initiation of forgetfulness by age." Especially a diabetes-mellitus terminal failure includes reduction of the elasticity of a nervous disease, kidney disease, a retina disease, a cataract, atherosclerosis/arteriosclerosis, *****, osteoporosis, and connective tissue. A powerful trial makes it guess that diabetic central virulence discovery is caused during an organization by generating promoted with hyperglycemia of a terminal end product of a non-enzyme nature glycosylation reaction. It returns in non-enzyme nature glycosylation. — Or ** of reactant sugar, especially a glucose — Enzyme nature addition is performed on a proteinic isolation amino group. Short-lived protein (for example, an enzyme, albumin, and appointment protein) which has a life of one half of days or a week reacts to the bottom of formation of reduction or reactant sugar, for example, a glucose, and a Schiff base, and speed of formation of a Schiff base is a glucose in blood in that case. — It is based on concentration. : [0020]

[Formula 5]



[0021] Subsequently, the rearrangement of the unstable Schiff base is carried out within several hours thru/or several weeks, and it is more stable, however makes with the AMADORI product which can carry out reversible. The balance based on a blood glucose is confirmed between a Schiff base and an AMADORI product by the last. : [0022]
[Formula 6]



[0023] Some of glycosylation products in early stages of the collagen of a blood vessel wall or other life protein experience the gradual complex sequence of a rearrangement reaction. This reaction is late irreversible glycosylation to the last. - Formation of an end product is drawn. The late glycosylation-end product of this irreversibility is called as AGEs ("Advanced glycosylation endproducts") to the above and a postscript. This AGEs is blood. - Glucose - Correction of level does not already disappear, either but it is a blood vessel wall. - It accumulates continuously between all proteinic lives, and the change on the vital structures of a blood vessel wall and a function is drawn.

[0024] However, non-enzyme nature glycosylation restricts only protein. Moreover, a nucleic acid, for example, DNA, is returned to the bottom of existence of amino acid. - Or it can be made to react like especially a glucose with reaction sugar. Such a glucose -DNA - A product can cause a failure related to the age of the change related to much age of a heredity material, for example, a central nervous system, (CNS).

[0025] Most AGEs(es) are fluorescence brown pigments and this can be detected in the living body within a test tube. Since AGEs is brown, non-enzyme nature glycosylation calls for example, a non-enzyme nature browning reaction.

[0026] The medical effect of non-enzyme nature glycosylation plays the outstanding role from an above-mentioned reason. The material which appears in the initial stage of non-enzyme nature glycosylation can also influence formation of AGEs. The inside of a test tube and a trial in the living body can show such an effect over aminoguanidine. The operation of the compound of Formula I in which it is used by this invention and deals is superior to the operation of the conventional aminoguanidine.

[0027] About the compound and its acid addition salt appropriate in pharmacology of Formula I, it is the form of a single compound. In the form of mutual mixture therefore, as pharmacology-effective material Prevention especially - the failure in Homo sapiens and an animal, or illness - - caused by non-enzyme nature glycosylation this To mitigation or prevention, for example, osteoarthritis, an apoplectic fit, hypertension, a peripheral vascular disease, the diabetes-mellitus terminal failure (namely, a nervous disease and kidney disease -) of ankylosis of the joint A retina disease, a cataract, atherosclerosis/arteriosclerosis, *****, The change related to age to prevention or prevention of osteoporosis and connective tissue of reduction in elasticity and the change related to the age of a central nervous system, for example, study. - And it is suitable for prevention or prevention of the dementia related to a memory disorder and age, and the Alzheimer disease.

[0028] Therefore, the compound and its acid addition salt appropriate in pharmacology of a general formula I are independent as drugs, and people can be medicated with them in the form of a pharmacological preparation object as mutual mixture. This preparation object permits the inside of intestines, or application intestinal tract outside, and contains the compound of at least one general formula I, or the effective dosage of that acid addition salt with an additive as an active principle by the usual support which does not have something to say pharmacologically, the bulking agent, the diluent, and the case.

[0029] Drugs can be administered orally in the form of a tablet, a film tablet, a rack tablet, the dragee, ** and a ** gelatine capsule, a microcapsule, granulatio, powder, a pellet, a solution, syrup, an emulsion, suspension, aerosol, a home, a pill, or a pass chill. However, it is the form of suppositories, or is the form of for example, an injection solution besides an intestinal tract, or administration can also be performed to the rectum at transderma in the so-called form of ointment, a cream, gel, a paste, aerosol, a home, powder, tincture, an ointment, or a tolan SUDA marl therapy system (TTS).

[0030] They are inorganic [inactive] or an inactive organic assistant, support -, and restoration pharmacologically about a pharmacological preparation object. - Or dilution - It can manufacture by the well-known method under use of material. It is in charge of manufacture of granulatio restoration of a pill, a tablet, a film, a tablet, the dragee and a pellet, or a ** gelatine capsule, for example, **, such as calcium phosphate, a lactose, a sorbitol, a mannitol, starch, the processed starch, the starch ****(ed) chemically, starch hydrolyzate, a cellulose, a cellulosic, synthetic polymer, and talc, can be used. Support to a ** gelatine capsule and suppositories - Or are a lipid, a low, and a half-solid and the quality of dilution is **, such as liquefied polyol, nature, or hardened oil. Support to manufacture of a solution and syrup - Or **, such as water, polyol, a solution of cane sugar, invert sugar, and grape sugar, are suitable for the quality of dilution. **, such as water, alcohol, glycerol, polyol, or vegetable oil, are suitable for the support material to manufacture of an injection solution. support - to ointment, a cream, and a paste or - as the quality of dilution - natural vaseline, synthetic vaseline, and ** - And rare - **, such as liquefied paraffin, a fat, nature or a hardening vegetable property and an animal oil, natural oil, a low, low alcohol, a polyethylene glycol, polyacrylic acid, and silicone gel, are suitable.

[0031] A pharmacological preparation object is effective by the well-known method. - And dilution -, restoration - Or besides support material Further 1, several sorts of qualities of an additive or an assistant, for example, a

disintegration agent, a binder, lubricant, An emission agent, a wetting agent, a stabilizer, an emulsifier, a preservative, sweeteners, a coloring agent, the charge of taste or perfume, a buffer substance, ** for producing a solvent or a solubilizing agent, a defoaming agent, a salt formation agent, a gel formation agent, a thickener, a fluid modifier, a sorbing agent, and are recording hardening further especially a salt, coating, or an antioxidant can be contained. This preparation object can also contain effective material on 2 or several sorts of Formula I or its acid addition salt appropriate in pharmacology and further 1, or several sorts of other therapies.

[0032] Effective material is beta on the therapy of such others. - Acceptor cutoff agent, For example, propranolol, pindolol, metoprolol; Vasodepressor, for example, cull — I ROMEI; — a sedative, for example, barbiturates, — 1 Four - Benzo azepine and meprobamate; [A diuretic, for example, chlorothiazide; cardiogenic,] For example, a digitalis preparation object; An antihypertensive, for example, hydralazine, the dihydralazine, ** which drops the fatty-acid content in a prazosin, clonidine, and rauwolfia alkaloid; blood, for example, BENZAFIBURATO, fenofibrate; ** for thrombus prevention, for example, FUEMPUROKOUON.

[0033] In a pharmacological preparation object, the effective material 1 of Formula I or several sorts of contents can be changed in a large range, for example, are 1 - 50 % of the weight preferably 0.5 to 90% of the weight. In many cases, in **, such as a solid administration form, for example, the dragee, and a tablet, the effective material 1 of Formula I or several sorts of contents are 2 - 80 % of the weight, a liquefied administration form, for example, a drops emulsion, and an injection solution — often — the effective material 1 of Formula I — or 0.5 - 10 % of the weight is contained preferably several sorts of 0.5 to 20% of the weight. The effective material 1 of Formula I or several sorts of contents are [with a case] replaceable partially in a pharmacological preparation object to 50 % of the weight with material 1 or several effective sorts on other desirable therapies to 5 - 40 % of the weight.

[0034] Dosage can change within large limits, and when it is each, respectively, it suits individual application. 10-400mg is an established theory preferably the day dosage of about 1-1000mg in internal use per individual. The field coalescence day dosage of other medication gestalten is a similar amount range. Generally day dosage is divided into several administration, for example, 2 thru/or 4 times.

[0035] When the compound of Formula I is not indicated in reference especially German patent public presentation No. 3329028 specification, and example 1b, 2b, 4b, and 9-20, according to the well-known manufacture method, it can compound easily for this compound class. Therefore, it is superfluous 1 and 2 in the compound of a formula, for example, compound R-Cl, (the inside R of a formula has the semantics indicated by Formula I). - It can put into diaminoethane and can manufacture by subsequently heating (the German patent public presentation No. 3329028 specification, example 9 reference). This is 3. - Piperazine by which grade was replaced by R -2 - It can manufacture also by hydrolysis of ON (in the German patent public presentation No. 3329028 specification, the 14th page and Example one b4, 2bs 2 and 4b, and list Arznei.-Forsch./Drug Res.35(I), 1 (1985) reference).

[0036]

[Example] The following example is related with a pharmacological preparation object.

In manufacture of the ** gelatine capsule which has 100mg of effective material per capsule [Example A] : with the following appropriate presentation Per capsule Effective material 100mg Mixture of the triglyceride by which fractionation was carried out from the coconut oil 40mg Capsule inner capacity 500mg [Example B] The solution for injection which has 20mg of effective material per ml is the next formula. Per [which can be manufactured] :ml Effective material 2.0mg Polyethylene glycol 400 5.3mg Sodium chloride 2.7mg It makes with 1ml with water for injection.

[0037] [Example C] The emulsion which has 60mg of effective material per 5ml is the next formula. : which can be manufactured Per emulsion 100ml Effective material 1.2g Neutral oil Suitably Sodium carboxymethyl cellulose 0.6g Polyoxyethylene stearate Suitably Pure glycerol 0.2-2.0g Essence Suitably Water (desalted or distilled) Whole quantity Rectum drugs form where it has 40mg per 100ml [Example D] suppositories : Per suppositories Effective material 40mg Suppository base Whole quantity Tablet which has 40mg of effective material per 2g [Example E] tablet: Per tablet Effective material 400mg Lactose 600mg Corn starch 300mg Fusibility starch 20mg Magnesium stearate 40mg Dragee which has 50mg of effective material per 1000mg [Example F] dragee : Per dragee Effective material 50mg Lactose 100mg 60mg of corn starch Calcium diphosphate 30mg Fusibility starch 5mg Magnesium stearate 10mg Colloidal silica 5mg : to which the next formula is suitable for manufacturing the contents of the [example G] ** gelatine capsule — a effective material 100mg Corn starch [of 260mg] 300mg 400mg(s) effective material 140mg Lactose 180mg Corn starch 180mg The [example H] point agent can be manufactured according to the following formula. : (it is 100mg =20 of effective material intravenous drip in 1ml) Effective material [of 500mg] 10g Benzoic-acid methyl ester 0.07g Ethyl benzoate ester 0.03g 96% ethanol 5ml Desalted water Whole quantity 100ml [0038]

[Effect of the Invention] It is effective to use the compound of this invention for the prevention or prevention of change related to a diabetes-mellitus terminal failure and age.

[Translation done.]

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-206818

(43)公開日 平成6年(1994)7月26日

(51)IntCl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	FI	技術表示箇所
A 61 K 31/425		7431-4C		
31/195	ADP	9283-4C		
31/34		7431-4C		
31/38		7431-4C		
31/415		7431-4C		

審査請求 未請求 請求項の数11 OL (全 7 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平5-152485	(71)出願人	591004593 カセラ・アクチエンゲゼルシャフト ドイツ連邦共和国、60386 フランクフル ト・アム・マイン、ハナウエル・ラントス トラーセ、526
(22)出願日	平成5年(1993)6月23日	(72)発明者	カール・シエーンアフィンガー ドイツ連邦共和国、アルツエンアウ、ホル ンダーウエーク、8
(31)優先権主張番号	P 42 22 980:4	(72)発明者	ウルズラ・シントラー ドイツ連邦共和国、バート・ゾーデン、ロ ーベルト・シュトルツーストラーセ、56
(32)優先日	1992年7月13日	(74)代理人	弁理士 江崎 光史 (外3名)
(33)優先権主張国	ドイツ(DE)		

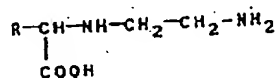
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 2-(N-(2-アミノエチル)アミノ)-酢酸誘導体の使用方法

(57)【要約】 (修正有)

【目的】 2-(N-(2-アミノエチル)アミノ)-酢酸誘導体の使用方法。

【構成】 糖尿病末期障害の防止又は予防のため、あるいは加齢に関係する変化の防止又は予防のために、薬理学的有効物質として式 I

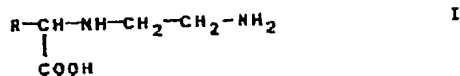


(式中Rはたとえばフェニル又はチエニルを示す。)の2-(N-(2-アミノエチル)アミノ)-酢酸誘導体及びその薬理学的に妥当な酸付加塩を使用する方法。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 薬理学的有効物質として式 I

【化 1】



(式中 R はフェニル、チエニル、フリル、ビリジル、ピロリル、イミダゾリル又はチアゾリル；ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ジアルキルアミノアルコキシ、アルコキシアルコキシによって 1-又は数回置換されたフェニル、チエニル、フリル、ビリジル、ピロリル、イミダゾリル又はチアゾリルを示す。) の 2-(N-(2-アミノエチル)アミノ)-酢酸誘導体及びその薬理学的に妥当な酸付加塩を使用する方法。

【請求項 2】 R はフェニル、チエニル、フリル、ビリジル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル；ハロゲン、(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、ジ(C₁-C₄)-アルキルアミノ-(C₁-C₄)アルコキシ、(C₁-C₄)アルコキシ-(C₁-C₄)アルコキシによって 1-又は数回置換されたフェニル、チエニル、フリル、ビリジル、ピロリル、イミダゾリル又はチアゾリルを示す、請求項 1 記載の 2-(N-(2-アミノエチル)アミノ)-酢酸誘導体の使用方法。

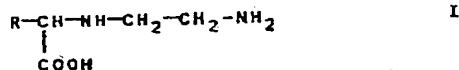
【請求項 3】 非酵素性グリコシル化によって引き起こされる障害又は疾病の予防又は低減のために、請求項 1 記載の薬理学的有効物質を使用する方法。

【請求項 4】 糖尿病末期障害の防止又は予防のための、請求項 1 記載の使用法。

【請求項 5】 年齢に関係する変化の防止又は予防のための、請求項 1 記載の使用法。

【請求項 6】 薬理学的有効物質として又は薬学的調製物を製造するための薬学的有効物質として式 I

【化 2】



(式中 R はフェニル、チエニル、フリル、ビリジル、ピロリル、イミダゾリル又はチアゾリル；ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ジアルキルアミノアルコキシ、アルコキシアルコキシによって 1-又は数回置換されたフェニル、チエニル、フリル、ビリジル、ピロリル、イミダゾリル又はチアゾリルを示す。) の 2-(N-(2-アミノエチル)アミノ)-酢酸誘導体及びその薬理学的に妥当な酸付加塩又はこの様な化合物数種を使用する方法。

【請求項 7】 R はフェニル、チエニル、フリル、ビリジル、ピロリル、イミダゾリルチアゾリル；ハロゲン、(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、ジ(C₁-C₄)-アルキルアミノ-(C₁-C₄)アルコキシ、(C₁-C₄)アルコキシ-(C₁-C₄)アルコキシによって 1-又は数回置換されたフェニル、チエニル、フリル、ビリジル、ピロリル、イミダゾリル又はチアゾリルを示す、請求項

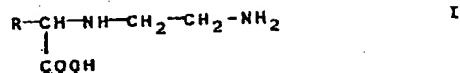
6 記載の使用法。

【請求項 8】 R は 2-チエニル-を示す、請求項 6 又は 7 記載の使用法。

【請求項 9】 非酵素性グリコシル化によって引き起こされる障害又は疾病の予防又は低減のために、請求項 6 記載の薬理学的有効物質を使用する方法。

【請求項 10】 有効物質として式 I

【化 3】



(式中 R はフェニル、チエニル、フリル、ビリジル、ピロリル、イミダゾリル又はチアゾリル；ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ジアルキルアミノアルコキシ、アルコキシアルコキシによって 1-又は数回置換されたフェニル、チエニル、フリル、ビリジル、ピロリル、イミダゾリル又はチアゾリルを示す。) の 2-(N-(2-アミノエチル)アミノ)-酢酸誘導体及びその薬理学的に妥当な酸付加塩又はこの様な化合物数種あるいは有効物質と薬学的に妥当な担体-及び(又は)添加物質及び場合により他の薬理学的有効物質 1 又は数種を含有する薬学的調製物。

【請求項 11】 R はフェニル、チエニル、フリル、ビリジル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、ハロゲン、(C₁-C₄)アルキル (C₁-C₄)アルコキシ、ジ(C₁-C₄)-アルキルアミノ-(C₁-C₄)アルコキシ、(C₁-C₄)アルコキシ-(C₁-C₄)アルコキシ-(C₁-C₄)アルコキシによって 1-又は数回置換されたフェニル、チエニル、フリル、ビリジル、ピロリル、イミダゾリル又はチアゾリルを示す、請求項 10 記載の薬学的調製物。

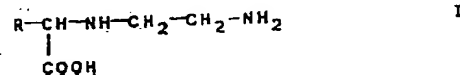
【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、薬理学的有効物質として式 I

【0002】

【化 4】



【0003】 (式中 R はフェニル、チエニル、フリル、ビリジル、ピロリル、イミダゾリル又はチアゾリル；ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ジアルキルアミノアルコキシ、アルコキシアルコキシによって 1-又は数回置換されたフェニル、チエニル、フリル、ビリジル、ピロリル、イミダゾリル又はチアゾリルを示す。) の 2-(N-(2-アミノエチル)アミノ)-酢酸誘導体及びその薬理学的に妥当な酸付加塩を特に非酵素性グリコシル化によって引き起こされる障害又は疾病の防止及び予防のために使用する方法に関する。

【0004】 本発明は、薬理学的有効物質として式 I の

化合物及びその薬理学的に妥当な酸付加塩を、薬学的調製物の製造に使用することに関する。本発明は、有効物質として式 I の化合物 1 又は数種及び（又は）その薬理学的に妥当な酸付加塩 1 又は数種を含有する薬学的調製物にも関する。

【0005】

【従来の技術】式 I の化合物のいくつかは、心臓血管に有効な 2-イミダゾリニル-酢酸-誘導体の製造のための中間体としてすでに公知である（Arzneimittel-Forsch. / Drug Res. 35 (1), 1 (1985)、表 I 及びドイツ特許公開第 3329028 号明細書、例 1 b、2 B、4 b、9 ~ 20 参照）。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明の課題は、非酵素性グリコシル化によって引き起される障害又は疾病を防止及び予防する化合物を見い出すことにある。

【0007】

【課題を解決するための手段】この課題は、式 I の化合物及びその薬理学的に妥当な酸付加塩それ自体が薬理学的に有効であることによって解決される。

【0008】上記式 I 中 R が意味するフェニル-、チエニル-、フリル-、ビリジル-、ピロリル-、イミダゾリル-又はチアゾリル残基は、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ジアルキルアミノアルコキシ及び（又は）アルコキシアルコキシによって 1-又は数回置換されていてもよい。その際フェニル基は好ましくは 1-、2-又は 3 回置換されていてよい。置換されている場合、R が意味する他の残基は、好ましくは 1 回、特にアルキル又はアルコキシによって置換されている。数回置換の場合、置換基は同一又は異なっていてよい。

【0009】ハロゲンは、特にフルオル、クロル、ブロム及びヨードを意味し、そのうちフルオル及びクロルが好ましい。アルキル-及びアルコキシ基は、他の置換基と一緒に直鎖状又は分枝状であってよい。

【0010】アルキルとして (C_1-C_4) アルキルが好ましい。アルコキシとして (C_1-C_4) アルコキシが好ましい。ジアルキルアミノアルコキシとしてジ (C_1-C_4) アルキルアミノ- (C_1-C_4) アルコキシが好ましい。アルコキシ-アルコキシ-として、(C_1-C_4) アルコキシ- (C_1-C_4) アルコキシが好ましい。

【0011】R が意味するチエニル基は、2-チエニル基が好ましい。R が意味するビリジル基は、3-ビリジル基であるのが好ましい。R が意味するフリル基は、2-フリル基であるのが好ましい。R が意味するピロリル基は、2-ピロリル基であるのが好ましい。R が意味するイミダゾリル基は、5-イミダゾリル基が好ましい。R が意味するチアゾリル基は、4-チアゾリル基が好ましい。

【0012】式 I 中の好ましい残基 R は次の通りである：フェニル、4-メトキシフェニル、4-フルオル

エニル、4-クロルフェニル、3, 4-ジメトキシフェニル、3, 4, 5-トリメトキシフェニル、4-(ジエチルアミノ-エトキシ)-フェニル、4-(メトキシ-エトキシ)-フェニル、3-ビリジル、2-フリル、1-メチル-イミダゾール-5-イル、チアゾール-4-イル、2-メチル-チエン-5-イル、1-メチル-ピロール-2-イル、2-チエニルが R にとって特に好ましい。

【0013】式 I の化合物のうち、本発明の範囲内で次のものが使用するのに好ましい：2-(N-(2-アミノエチル)アミノ)-2-(4-(2-ジエチルアミノエトキシ)-フェニル)-酢酸-ジヒドロクロリド、2-(N-(2-アミノエチル)アミノ)-2-(4-フルオルフェニル)-酢酸-ジヒドロクロリド、2-(N-(2-アミノエチル)アミノ)-2-(4-メトキシフェニル)-酢酸-ジヒドロクロリド、2-(N-(2-アミノエチル)アミノ)-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-酢酸-ジヒドロクロリド、2-(N-(2-アミノエチル)アミノ)-2-(3-ビリジル)-酢酸-トリヒドロクロリド、2-(N-(2-アミノエチル)アミノ)-2-(4-クロルフェニル)-酢酸-ジヒドロクロリド、2-(N-(2-アミノエチル)アミノ)-2-(2-フリル)-酢酸-ジヒドロクロリド、2-(N-(2-アミノエチル)アミノ)-2-(1-メチル-イミダゾール-5-イル)-酢酸-トリヒドロクロリド、2-(N-(2-アミノエチル)アミノ)-2-(4-チアゾリル)-酢酸-ジヒドロクロリド、2-(N-(2-アミノエチル)アミノ)-2-(2-メチル-チエン-5-イル)-酢酸-ジヒドロクロリド、2-(N-(2-アミノエチル)アミノ)-2-(1-メチル-ピロール-2-イル)-酢酸-ジヒドロクロリド、2-(N-(2-アミノエチル)アミノ)-2-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-酢酸-ジヒドロクロリド、2-(N-(2-アミノエチル)アミノ)-2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-酢酸-ジヒドロクロリド、2-(N-(2-アミノエチル)アミノ)-2-(フェニル)-酢酸-ジヒドロクロリド。

【0014】本発明の範囲内で、化合物 2-(N-(2-アミノエチル)-2-(2-チエニル)-酢酸-ジヒドロクロリドが、特に使用するのに好ましい。分子中に式 I の化合物が、酸性カルボキシル基 1 個及び塩基性基 2 個を含有するので、これは双性イオン化合物であり、内部塩を形成することができる。しかし式 I の化合物は、他の無機及び有機酸と塩を形成することもできる。

【0015】適する酸は、たとえば塩化水素、臭化水素、ナフタリンジスルホン酸、特にナフタリンジスルホン酸 (1, 5)、リン酸、硝酸、硫酸、シュウ酸、乳酸、酒石酸、酢酸、サリチル酸、安息香酸、ギ酸、プロピオン酸、ピバリン酸、ジエチル酢酸、マロン酸、コハク酸、ピメリン酸、フマル酸、リン酸、スルファミン酸、フェニルプロピオン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、クエン酸、アジピン酸。酸付加塩は常法で好ましくは適する溶剤又は希釈剤中で成分と一緒にして製造する

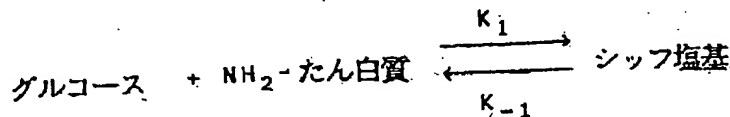
ことができる。

【0016】本発明者は、驚くべきことに式Iの化合物及びその薬理学的に妥当な酸付加塩それ自体が薬理学的に有効であることを見出した。これは非酵索性グリコシル化を阻止又は低減することができ、たとえば抑制又は少なくとも良好に影響することができる。

【0017】非酵索性グリコシル化は、一連の生物学的作用、たとえばたん白質の不活性化、調節された分子の結合の阻害、グルコシル化された細胞外たん白質による可溶性たん白質の捕捉、たん白質分解の低減、異常DNA-分画、可能な免疫原作用及び組織毒性及びグリコシル化たん白質の橋かけの原因となっている。非酵索性グリコシル化によって左右される生物学的効果の多数は、非酵索性グリコシル化の病原関連性が認められる。

【0018】非酵索性グリコシル化によって引き起こさるる病理性変化は、たとえば骨関節炎、卒中発作、高血圧、末梢血管疾患及び関節強直である。しかしグリコシル化たん白質の橋かけのゆえに、非イオン性グリコシル化は、またたとえば糖尿病末期障害及び年齢に関する変化の原因となっている。

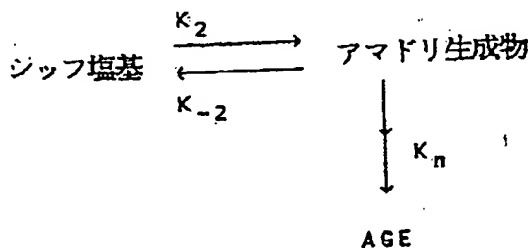
【0019】長寿たん白質、たとえばコラーゲン、クリスタリン、エラスチン及びミエリンの橋かけは、ヒト及び動物で年の増加と共に増える。コラーゲンの橋かけの例は、糖尿病の病像で“橋かけ”に於て年齢に関する*



【0021】ないで不安定なSchiff塩基は数時間ないし数週間以内に転位して、より安定な、しかし可逆しうるアマドリ生成物となす。最後に、血液グルコースに基づく平衡は、Schiff塩基とアマドリ生成物の間に確かめられる：

【0022】

【化6】

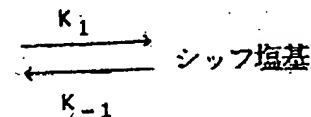


【0023】血管壁のコラーゲン又は他の寿命たん白質の初期のグリコシル化生成物のいくつかは、転位反応の徐々の錯体系列を経験する。この反応は最後に不可逆性の遅いグリコシル化-最終生成物の形成を導く。この不可逆性の遅いグリコシル化-最終生成物は、前記及び後記にAGEs (“Advanced glycosylation endproducts”) として呼称する。このAGEsは、血液-グルコース-レベルの修正でもはや消失するのではなく、血管壁-た

* 増加は明らかに促進されることを示しことができる。たの観察は次の仮説を導く。すなわちコラーゲン及び他の細胞外マトリックス-たん白質等々の橋かけの増加された構成は、老化の間の膜の物理的変化の発生及び糖尿病の際の慢性合併症の原因となっている。中枢神経系で膜のこの年齢に關係する変化は、学習-及び記憶障害の原因であり、精神活性の衰退を導く。学習-及び記憶障害は、特にアルツハイマー疾患で、しかもまた多-硬塞痴呆及び“年齢による物忘れの開始”で見い出される。糖尿病末期障害は、特に神経疾患、腎臓病、網膜病、白内障、アテローム性動脈硬化症/動脈硬化症、凝固障害症、骨粗鬆症及び結合組織の弾力性の減少を含む。強力な試験は、糖尿病の中枢病理性発見が、組織中に非酵索性グリコシル化反応の末期最終生成物の、高血糖によって促進された発生によって引き起こされることを推測させる。非酵索性グリコシル化に於て、還元-又は反応性糖、特にグルコースの非-酵索性添加は、たん白質の遊離アミノ基上で行われる。日数又は週の半分の寿命を有する短命たん白質（たとえば、酵素、アルブミン及びアポたん白質）は、還元又は反応性糖、たとえばグルコースとSchiff塩基の形成下に反応し、その際Schiff塩基の形成の速度は、血液中でグルコース-濃度に基づく。

【0020】

【化5】



たん白質の全寿命間連続的に蓄積し、血管壁の重要な構造上及び機能上の変化を導く。

【0024】しかし非酵索性グリコシル化は、たん白質しか制限しない。また核酸、たとえばDNAを、アミノ酸の存在下に還元-又は反応糖と、特にグルコースと同様に反応させることができる。この様なグルコース-DNA-生成物は、遺伝材料の多くの年齢に關係する変化、たとえば中枢神経系(CNS)での年齢に關係する障害の原因となりうる。

【0025】AGEsは、ほとんど蛍光性褐色顔料であり、これは試験管内及び生体内で検出することができる。AGEsの褐色のゆえに、非酵索性グリコシル化は、たとえば非酵索性褐変反応と呼称する。

【0026】非酵索性グリコシル化の医学的影響は、上述の理由から、優れた役割を果たす。非酵索性グリコシル化の初期段階で現れる物質は、AGEsの形成も左右することができる。試験管内及び生体内試験で、アミノグアニジンに対するこの様な効果を示すことができる。本発明により使用されうる式Iの化合物の作用は、従来のアミノグアニジンの作用よりも優れている。

【0027】したがって式Iの化合物及びその薬理学的に妥当な酸付加塩を、単一化合物の形で又は相互の混合

10

20

30

40

50

物の形で薬理学的有効物質として、特にヒト及び動物での障害又は疾病——これは非酵索性グリコシル化によって引き起される——の防止、軽減又は予防に、たとえば骨関節炎、卒中発作、高血圧、末梢血管疾患、関節強直の、糖尿病末期障害（すなわちたとえば神経疾患、腎臓病、網膜病、白内障、アテローム性動脈硬化症／動脈硬化症、凝固障害症、骨粗鬆症及び結合組織の弾力性の減少）の防止又は予防に、年齢に関係する変化及び中枢神経系の年齢に関係する変化、たとえば学習-及び記憶障害、年齢に関係する痴呆及びアルツハイマー疾患の防止又は予防に適する。

【0028】したがって一般式Iの化合物及びその薬理学的に妥当な酸付加塩は人に薬剤として単独で、相互の混合物として又は薬学的調製物の形で投与することができる。この調製物は腸内又は腸管外適用を許可し、有効成分として少なくとも1個の一般式Iの化合物又はその酸付加塩の有効投薬量を通常の薬学的に申し分のない担体、充填剤、希釈剤及び場合により添加物と共に含有する。

【0029】薬剤をたとえば錠剤、フィルム錠剤、ラック錠剤、糖衣丸、硬及び軟ゼラチンカプセル、マイクロカプセル、顆粒、粉末、ペレット、溶液、シロップ、エマルジョン、懸濁液、エアゾール、ホーム、丸剤又はパステルの形で経口投与することができる。しかし投与を直腸に、たとえば坐剤の形で、又は腸管外に、たとえば注射溶液の形で、又は経皮に、たとえば軟膏、クリーム、ゲル、ペースト、エアゾール、ホーム、粉末、チンキ、ぬり薬又はいわゆるトランスダーマル治療システム（TTS）の形で行うこともできる。

【0030】薬学的調製物を薬学的に不活性な無機又は有機助剤、担体-、充填-又は希釈-物質の使用下に公知方法で製造することができる。丸剤、錠剤、フィルム、錠剤、糖衣丸及びペレット又は硬ゼラチンカプセルの顆粒充填の製造にあたり、たとえばリン酸カルシウム、乳糖、ソルビトール、マンニトール、でんぶん、処理されたでんぶん、化学的に化工されたでんぶん、でんぶん加水分解物、セルロース、セルロース誘導体、合成ポリマー、タルク等々を使用することができる。軟ゼラチンカプセル及び坐剤に対する担体-又は希釈物質は脂質、ロウ、半固形の及び液状ポリオール、天然又は硬化油等々である。溶液及びシロップの製造に対する担体-又は希釈物質はたとえば水、ポリオール、ショ糖の溶液、転化糖、ブドウ糖等々が適当である。注射溶液の製造に対する担体物質はたとえば水、アルコール、グリセロール、ポリオール又は植物油等々が適当である。軟膏、クリーム及びペーストに対する担体-又は希釈物質として、天然ワセリン、合成ワセリン、油-及び希-液状パラフィン、脂肪、天然又は硬化植物性及び動物性油、天然油、ロウ、ロウアルコール、ポリエチレングリコール、ポリアクリル酸、シリコーンゲル等々が適

る。

【0031】薬学的調製物は、公知方法で有効-及び希釈-、充填-又は担体物質の他に、更に1又は数種の添加物質又は助剤、たとえば砕解剤、結合剤、滑剤、放出剤、湿潤剤、安定剤、乳化剤、保存剤、甘味料、着色料、嗜好料又は香料、緩衝物質、更に溶剤又は可溶化剤、消泡剤、塩形成剤、ゲル形成剤、増粘剤、流動調節剤、収着剤、蓄積硬化を生じるための剤、特に塩、被覆剤又は酸化防止剤を含有することができる。この調製物は2又は数種の式I又はその薬理学的に妥当な酸付加塩及び更に1又は数種のその他の治療上有効な物質を含有することもできる。

【0032】この様なその他の治療上有効な物質はたとえばβ-受容体遮断剤、たとえばプロプラノロール、ピンドロール、メトプロロール；血管拡張剤、たとえばカルボクロマイ；鎮静剤、たとえばバルビツール酸誘導体、1, 4-ベンゾアゼピン及びメプロバメート；利尿剤、たとえばクロロチアジド；強心剤、たとえばジギタリス調製物；血圧降下剤、たとえばヒドララジン、ジヒドララジン、ブラゾシン、クロニジン、ラウオルフィアールカロイド；血液中の脂肪酸含有を降下させる剤、たとえばペンザフィブラート、フェノフィブラート；血栓予防のための剤、たとえばフェンプロコウモン。

【0033】薬学的調製物中で、式Iの有効物質1又は数種の含量は、広い範囲を変動することができ、たとえば0.5~90重量%、好ましくは1~50重量%である。固形投与形、たとえば糖衣丸、錠剤等々中では、式Iの有効物質1又は数種の含量は、多くの場合2~80重量%である。液状投与形、たとえば滴剤エマルジョン及び注射溶液は、しばしば式Iの有効物質1又は数種0.5~20重量%、好ましくは0.5~10重量%を含有する。式Iの有効物質1又は数種の含量は、場合により薬学的調製物中で部分的に、たとえば50重量%まで、好ましくは5~40重量%まで、他の治療上有効な物質1又は数種によって代えることができる。

【0034】投薬量は広い範囲内で変化することができ、夫々個々の場合に個人の適用に適合する。一個人あたり経口投与で一日投薬量約1~1000mg、好ましくは10~400mgが定説である。他の投薬形態の場合一日投薬量は類似の量範囲である。一日投薬量は一般に数回、たとえば2ないし4回の投与に分ける。

【0035】式Iの化合物が文献、特にドイツ特許公開第3329028号明細書、例1b、2b、4b、9~20中に記載されていない場合、この化合物クラスにとって公知の製造方法に従って容易に合成することができる。したがって式の化合物、たとえば化合物R-C1（式中Rは式Iで記載した意味を有する。）を過剰の1, 2-ジアミノエタンに入れ、次いで加熱することによって製造することができる（ドイツ特許公開第3329028号明細書、例9参照）。これは3-位がRによ

10

20

30

40

50

って置換されたピペラジン -2- オンの加水分解によつても製造することができる (ドイツ特許公開第 3 3 2 9 0 2 8 号明細書、第 1 4 頁及び例 1 b 4、2 b 2 及び 4 b、並びに *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 3 5 (I)、1 (1 9 8 5) 参照)。

* [0036]

【実施例】次の例は薬学的調製物に関する。

【例 A】1 カプセルあたり有効物質 1 0 0 m g を有する軟ゼラチンカプセルの製造にあたり次の組成が適当である。

	カプセルにつき
有効物質	1 0 0 m g
ココヤシ油から分画されたトリグリセリドの混合物	4 0 m g
カプセル内容量	5 0 0 m g

【例 B】1 m l あたり有効物質 2 0 m g を有する注射用※10※溶液は次の処方によって製造することができる：

	m l につき
有効物質	2 . 0 m g
ポリエチレングリコール 4 0 0	5 . 3 m g
塩化ナトリウム	2 . 7 m g
注射用水で 1 m l とす。	

【0037】【例 C】5 m l あたり有効物質 6 0 m g を有するエマルジョンは次の処方によって製造することができる。

エマルジョン 1 0 0 m l につき

有効物質	1 . 2 g
中性油	適宜
ナトリウムカルボキシメチルセルロース	0 . 6 g
ポリオキシエチレンステアレート	適宜
純粋グリセリン	0 . 2 ~ 2 . 0 g
芳香物質	適宜
水 (脱塩された又は蒸留された)	全量 1 0 0 m l

【例 D】坐剤あたり 4 0 m g を有する直腸薬剤形。

	坐剤につき
有効物質	4 0 m l
坐剤基剤	全量 2 g

【例 E】錠剤あたり有効物質 4 0 m g を有する錠剤。 30

	錠剤につき
有効物質	4 0 0 m g
ラクトース	6 0 0 m g
トウモロコシでんぶん	3 0 0 m g
可溶性でんぶん	2 0 m g
ステアリン酸マグネシウム	4 0 m g
	1 0 0 0 m g

【例 F】糖衣丸あたり有効物質 5 0 m g を有する糖衣 ☆ ☆ 丸：

	糖衣丸につき
有効物質	5 0 m g
乳糖	1 0 0 m g
トウモロコシでんぶん	6 0 m g
第二リン酸カルシウム	3 0 m g
可溶性でんぶん	5 m g
ステアリン酸マグネシウム	1 0 m g
コロイドケイ酸	5 m g
	2 6 0 m g

【例 G】硬ゼラチンカプセルの内容物を製造するのに次 ◆ ◆ の処方が適する：

a) 有効物質	1 0 0 m g
トウモロコシでんぶん	3 0 0 m g

11

12

b) 有効物質

乳糖

トウモロコシでんぶん

400mg

140mg

180mg

180mg

500mg

【例H】点剤を次の処方に従って製造することができる* * (1ml中に有効物質100mg=20点滴)

有効物質

10g

安息香酸メチルエステル

0.07g

安息香酸エチルエステル

0.03g

96%エタノール

5ml

脱塩水

全量 100ml

{0038}

年齢に係る変化の防止又は予防に使用するのが有効である。

【発明の効果】本発明の化合物を、糖尿病末期障害及び

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁵

識別記号

庁内整理番号

FI

技術表示箇所

// C 0 7 D 233/64

106

277/22

307/54

333/24

(72)発明者 エックハルト・シユラ・ベン

ドイツ連邦共和国、フランクフルト・ア

ム・マイン60、フルデール・ストラーセ、

24